

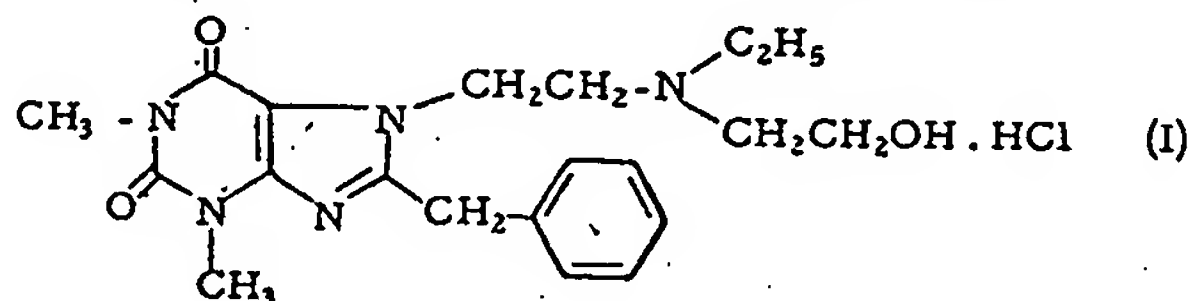
544-272

AU 122 48112

(BE 0883654)  
(DEC 1980)FR 2483922  
DEC 1981

90149 C/51 B02 CHRI 05.06.80  
CHRISTIAENS A SA \*BE-883-654  
05.06.80-BE-883654 (05.12.80) C07d  
Bamifylline prepn. - by refluxing 8-benzyl theophylline, ethyl  
ethanolamine and di:chloroethane with a base

Prepn. of 7-(N-ethyl-N-β-hydroxyethyl-amino ethyl)-8-  
benzyl theophylline hydrochloride (Bamifylline) (I):



comprises refluxing 8-benzyl theophylline (II), N-ethyl  
ethanolamine (III), and 1,2-dichloroethane (IV) in the pre-  
sence of a mineral base, and converting the prod. into its  
hydrochloride.

**USE**

(I) is a known pharmaceutical for the treatment of  
respiratory system collapse, angina pectoris, respiratory

B(4-A6, 12-D2, 12-F2, 12-K2, 12-K6). 4

5

depression, asthma, and various pulmonary disorders.

**ADVANTAGE**

Better yields of prod. are obtd. than by the known  
method of making (I), due to far less side reaction occur-  
ing.

**EXAMPLE**

The following were refluxed for 52 hours: 100 kg (II),  
36 litres (III), 300 litres (IV) and 71 kg sodium carbonate.  
After 24 hrs. of reflux a further 36 litres of N-ethyl ethanol-  
amine were added. On completion of the reaction, water  
was added to dissolve mineral salts and the organic phase  
extracted with HCl. The organic phase contained 5-6% of  
7-(β-chloroethyl) 8-benzyl theophylline. The acid phase  
was neutralised with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and the base extracted into  
dichloromethane. The solvent was evaporated, the residue  
dissolved in methanol and converted to the hydrochloride.  
Recrystallisation from methanol gave 81% yield of (I), m.pt.  
185-186°C. (7pp520)

90149C

BE-883654

BEST AVAILABLE COPY



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :

2 483 922

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 10558**

(54) Procédé de préparation de bamifylline.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 7) C 07 D 473/08 // A 61 K 31/52.

(22) Date de dépôt ..... 27 mai 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Belgique, 5 juin 1980, n° 883.654.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 11-12-1981.

(71) Déposant : Société dite « A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME » résidant en Belgique.

(72) Invention de : René Rachel de Ridder.

(73) Titulaire : Idem (71)

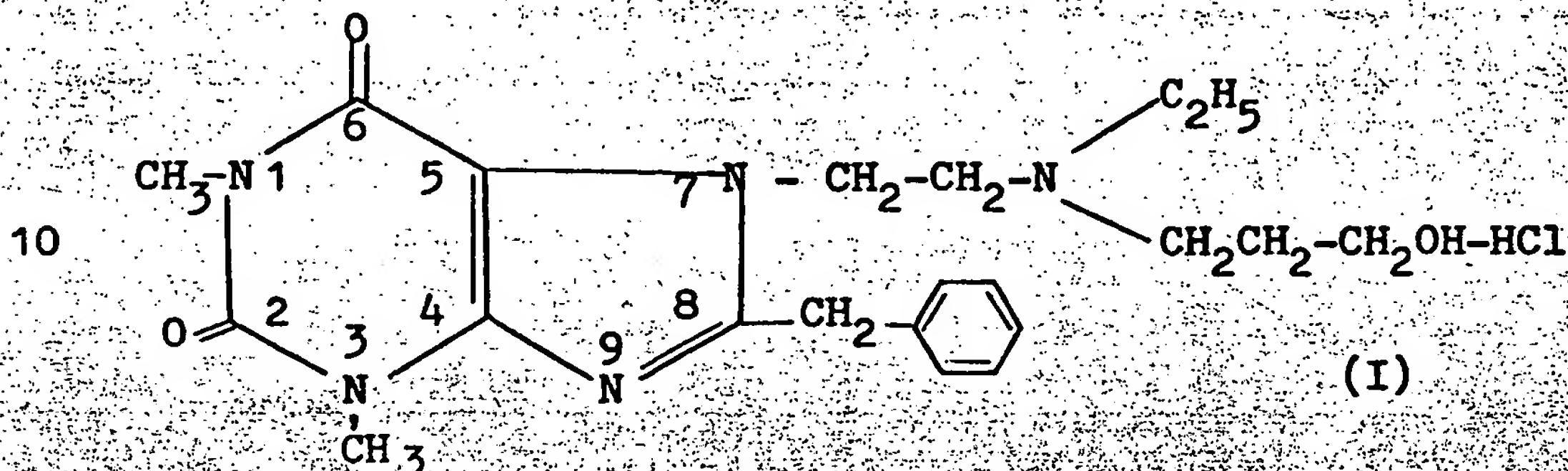
(74) Mandataire : Cabinet J. A. de Boisse,  
37, av. Franklin-Roosevelt, 75008 Paris.

BEST AVAILABLE COPY



La présente invention est relative à un procédé de préparation de 7-(N-éthyl-N-β-hydroxy-éthylamino-éthyl)-8-benzylthéophylline ou Bamifylline qui est un produit connu de formule

5

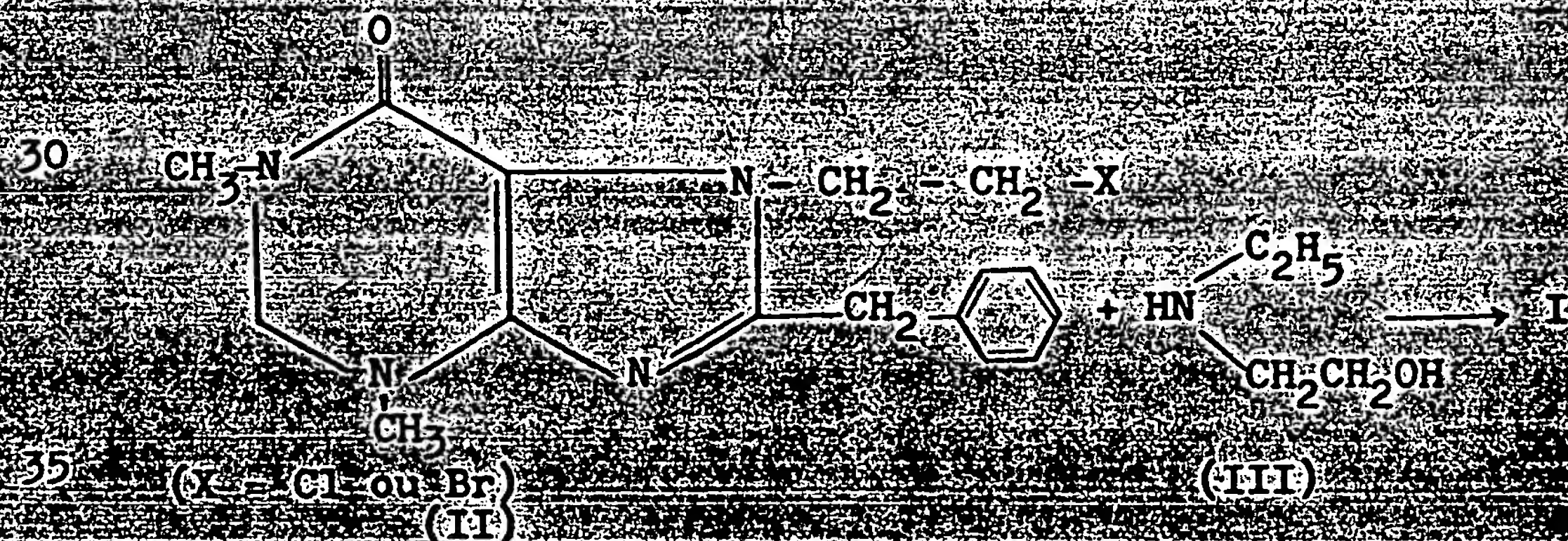


possédant des propriétés pharmaceutiques intéressantes notamment pour le traitement de diverses maladies, telles que le collapsus du système respiratoire, l'angine de poitrine, les dépressions respiratoires, l'asthme et diverses maladies pulmonaires.

20

Il est connu (voir le brevet belge n° 602.888) de préparer la Bamifylline, par voie industrielle en faisant réagir de la 7-(β-chloro ou bromo-éthyl)-8-benzylthéophylline (formule II) avec de la N-éthyléthanolamine (formule III) en présence de carbonate de sodium anhydre, selon la réaction suivante :

25



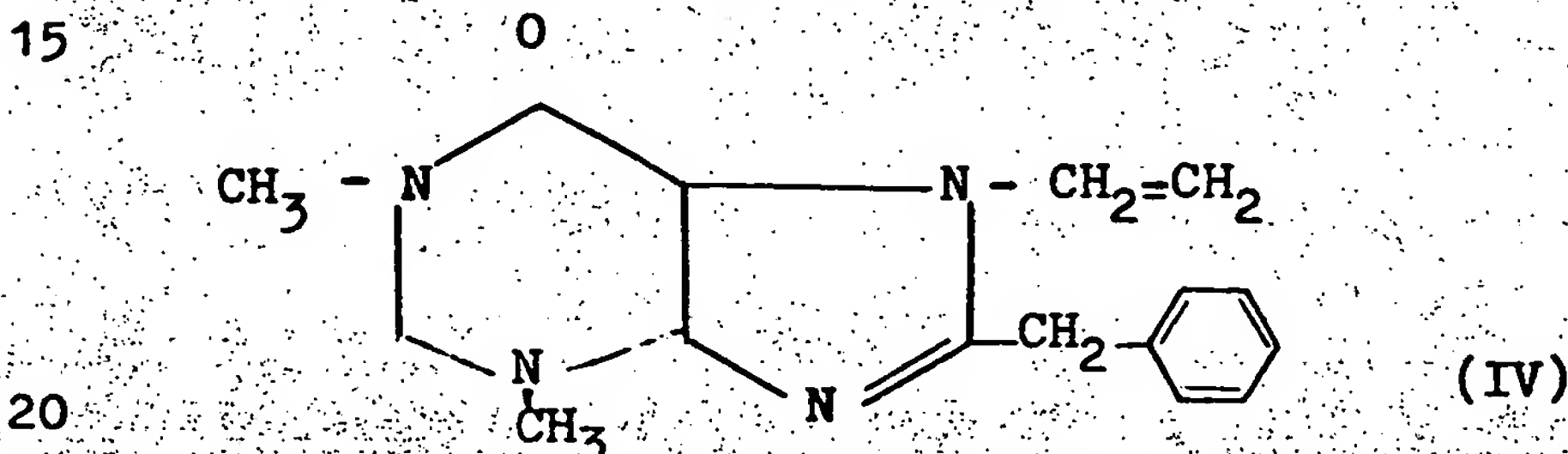
35



Dans ce procédé connu, effectué à l'échelle industrielle, on chauffait pendant 7 heures le mélange suivant :

- 192,5 kg de 7-( $\beta$ -chloroéthyl)-8-benzylthéophylline (578,4 moles) obtenue de la manière décrite dans le brevet belge n° 602.887 ;
- 70 litres de N-éthyléthanolamine (718 moles) ;
- 45 kg de carbonate de sodium anhydre (424,5 moles).

Après isolement et purification du produit de la réaction, le rendement atteignait 57 à 65%. Outre les pertes mécaniques, cette réaction donnait lieu à la formation d'une proportion importante d'un produit secondaire inactif, à savoir la 7-vinyl-8-benzylthéophylline de formule :



Ce produit secondaire était obtenu à raison de 25 à 30% et à raison de 40 à 45% respectivement dans le cas où l'on utilisait une 8-bromo-théophylline chloro- ou bromoéthylée en position 7.

Or, on a trouvé à présent que l'on peut obtenir de la Bamifylline, en un seul stade, avec un rendement remarquable, c'est-à-dire sans production simultanée de 7-vinyl-8-benzylthéophylline.

Suivant l'invention, on prépare de la Bamifylline, en un seul stade, en chauffant au reflux un mélange réactionnel constitué de 8-benzylthéophylline et de N-éthyléthanolamine, de carbonate de sodium et de 1,2-dichloroéthane.

Le rendement de la réaction atteint plus de 90% et, lorsque la réaction est terminée, on obtient



une petite proportion (environ 6%) de 7- $\beta$ -chloroéthyl-8-benzylthéophylline qui est récupérable.

5 L'homme de métier ne pouvait s'attendre à ce que l'on puisse obtenir, en un seul stade réactionnel, de la Bamifylline, en partant directement de 8-benzylthéophylline et sans passer par la phase intermédiaire de préparation du composé de formule II, c'est-à-dire de 7-( $\beta$ -chloro ou bromoéthyl)-8-benzylthéophylline.

10 L'exemple suivant illustre la préparation, à l'échelle industrielle, de Bamifylline par le procédé suivant l'invention.

#### EXEMPLE

15 On chauffe à reflux pendant 52 heures le mélange suivant

100 kg de 8-benzylthéophylline (370 moles) ;  
36 litres de N-éthyléthanolamine (environ 350 moles) ;  
300 litres de 1,2-dichloroéthane (environ 738 moles) ;  
71 kg de carbonate de sodium (environ 667,5 moles) ;

20 Après 24 heures de chauffage au reflux, on ajoute encore 36 litres de N-éthyléthanolamine.

Lorsque la réaction est terminée, on refroidit le mélange réactionnel et on y ajoute de l'eau pour dissoudre les sels minéraux.

25 La phase organique (1,2-dichloroéthane) est alors extraite avec de l'acide chlorhydrique, puis écartée. Cette phase organique contient environ 5 à 6% de 7-( $\beta$ -chloroéthyl)-8-benzylthéophylline.

30 La phase acide est neutralisée avec du carbonate de sodium, la base ou 7-(N-éthyl-N- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzylthéophylline en est extraite par un hydrocarbure aliphatique halogéné, tel que le dichlorométhane.

35 Après évaporation à sec du dichlorométhane, la base est dissoute dans un alcool, tel que le



méthanol, puis transformée en chlorhydrate dans les conditions habituelles de transformation d'un composé organique azoté en un sel d'addition avec un acide.

- 5 Le chlorhydrate obtenu est purifié par cristallisation dans du méthanol. Le chlorhydrate désiré ou Bamifylline qui fond à environ 185-186°C est obtenu avec un rendement industriel de 81%, ce rendement atteignant 91% lorsqu'on utilise, le produit récupérable de formule II.

BEST AVAILABLE COPY



REVENDEICATIONS

- 1.- Procédé de préparation de Bamifylline, caractérisé en ce qu'on chauffe au reflux un mélange de 8-benzylthéophylline, de N-éthyléthanolamine et de 1,2-dichloroéthane en présence d'une base minérale et on transforme la 7-(N-éthyl-N- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzylthéophylline obtenue en son chlorhydrate.
- 2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la base minérale est du carbonate de sodium.
- 3.- Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on extrait la phase organique obtenue à l'aide d'acide chlorhydrique, on neutralise la phase acide obtenue avec du carbonate de sodium, on extrait la 7-(N-éthyl-N- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzylthéophylline de la phase neutralisée au moyen de dichlorométhane, et on transforme ce dernier composé en chlorhydrate.
- 4.- Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on chauffe au reflux un mélange contenant, par environ 100 parties en poids de 8-benzylthéophylline, environ 300 parties en volume de 1,2-dichloroéthane, environ 72 parties en volume de N-éthyléthanolamine et environ 71 parties en poids de carbonate de sodium.
- 5.- Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'une partie de la N-éthyléthanolamine est ajoutée au mélange réactionnel pendant la réaction.
- 6.- Procédé de préparation de Bamifylline, en substance, tel que décrit plus haut notamment dans l'exemple.
- 7.- Bamifylline obtenue par le procédé suivant l'une ou l'autre des revendications précédentes.